

食安基発0925第4号

平成21年9月25日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長

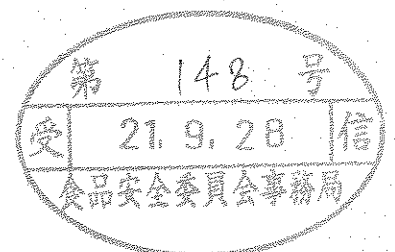


「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

動物用医薬品パロモイシンについては、平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112019号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第2項に基づく意見聴取を行い、平成19年5月31日付け府食第537号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準を設定しないこととしたので、平成18年6月29日付け府食第542号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、薬事・食品衛生審議会の答申を受けた後、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



平成21年3月19日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年10月20日付け厚生労働省発食安第1020010号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくパロモイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

パロモマイシン

1. 概要

(1) 品目名：パロモマイシン(Paromomycin)

(2) 用途：牛、豚、鶏等の細菌性疾病の治療

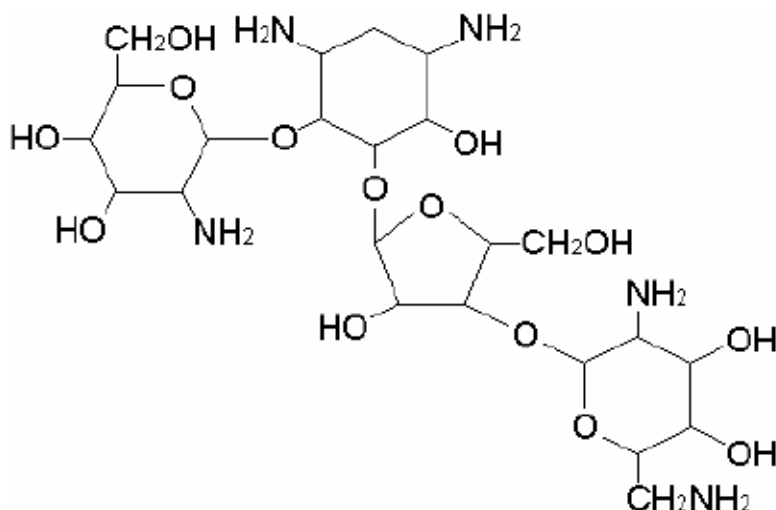
パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害で殺菌的に作用する。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EU諸国で牛、豚、鶏等到大腸菌症やサルモネラ症等の細菌性疾病の治療薬として承認されている。また、海外ではヒト用医薬品として承認されており、腸管アメーバ症、条虫感染症、鞭毛虫症に適用される。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりパロモマイシンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてパロモマイシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-5-amino-6-[(1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-3-amino-6-(aminomethyl)-4, 5-dihydroxy-oxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-3-hydroxy-cyclohexyl]oxy-2-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$

分 子 量 : 615.63

溶 解 性 : 水に溶解やすく、エタノールに溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

パロモマイシンの EU における使用対象動物及び用法・用量を以下に示す。

対象動物	用法・用量
牛、豚、家さん、兎 (ただし泌乳牛、産卵鶏を除く。)	10-50 mg/kg 体重/日を 3-5 日間連続して飼料添加もしくは飲水投与

2. 対象動物における投与試験

・ウシにおける投与試験

様々な日齢の牛26頭に硫酸パロモマイシン50 mg/kg体重を経口投与し、投与24時間後までの血漿中濃度を測定した。日齢が若いほど吸収率が高く、生後1時間の牛では24%が吸収され、30日齢のウシでは1%であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) は日齢に関わらず2-6時間であった。

3-4週齢の牛6頭に硫酸パロモマイシン21 mg/kg体重/日を反復投与したところ、静脈内への反復投与では血漿中への蓄積は認められなかったが、比較的長い分布半減期(約1時間)と消失半減期(5時間)を示した。筋肉内投与では、パロモマイシンは速やかに吸収され、分布半減期は7分以下であった。投与後0.5時間以内に C_{max} は22.0-28.4 μ g/mLを示した。尿中排泄率は80.2-107.9%であった。腎臓では投与後30日まで残留が認められた。蝸牛前庭や他の内耳組織では検出されなかった。

・ブタにおける投与試験

豚26頭に硫酸パロモマイシン1000、2000 mg/kg飼料または水の濃度で飼料添加または飲水投与した。血清中濃度は1000 mg/kg 飼料添加投与群は検出限界(0.2 μ g/mL)未滿、1000 mg/kg 飲水投与群及び2000 mg/kg飼料添加投与群は検出限界値をわずかに上回る程度が検出された。

・ニワトリにおける投与試験

幼若鶏250羽に硫酸パロモマイシン(パロモマイシンとして、43mg/kg 体重)を経口投与した。投与は生後1、3、5、8及び15日に実施し、投与後24時間まで採血した。パロモマイシンはほとんど吸収されなかったが、日齢の若い方で比較的吸収が良く、生後1日の投与においては投与後24時間まで検出可能(検出限界0.125 μ g/mL)であったが、それ以降の日齢の鶏に投与した場合は投与6時間まで検出可能であった。

・ウサギにおける投与試験

ウサギ9匹に硫酸パロモマイシン80 mg/日を7日間経口投与したところ、最終投与後48時間に血清中にパロモマイシンが検出されたのは1匹のみで、濃度は検出限界(0.16 μ g/mL)付近であった。投与量の80%以上が糞中に排泄された。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：パロモマイシン

② 分析法の概要：

バイオアッセイ法により、各対象動物組織における残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉では、投与後 7 日で検出限界 (0.2 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日で 1 ppm であり、15 日で検出限界未満であった。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓及び肝臓では、投与後 7 日にそれぞれ最高濃度 26 ppm、4.7 ppm であり、投与後 30 日にそれぞれ 0.45 ppm、0.4 ppm となった。
- ② ブタに硫酸パロモマイシン 21 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。
筋肉及び肝臓では、投与後 7 日で検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
注射部位では、投与後 7 日まで残留が認められた。
脂肪では、投与後 15 日で検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 7 日に最高濃度 2 ppm であり、20 日に 0.45 ppm となった。
- ③ ニワトリに硫酸パロモマイシン 280 mg/kg 飼料/日を 5 日間連続して飼料添加し、投与後 0、2、4、7、14 及び 21 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚中のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、いずれの時点においても検出限界 (100 ppb) 未満であった。
皮膚及び脂肪では、投与後 0 日に 1400 ppb であり、7 日に 500 ppb となり、14 日には検出限界未満であった。
腎臓では、投与後 0 日に 2600 ppb であったが、4 日に検出限界未満となった。
- ④ ウサギに硫酸パロモマイシン 80 mg/日を 7 日間連続して経口投与し、投与後 2、4 時間及び 7 日の筋肉、肝臓及び腎臓のパロモマイシン濃度を測定した。
筋肉及び肝臓では、投与後 2 時間に検出限界 (0.16 ppm) 未満であった。
腎臓では、投与後 2 日以内に検出限界未満となった。

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112019 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたパロモマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

パロモマイシンは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標

はイヌ 2 年間慢性毒性試験における白内障及び尿細管病変の増加で、NOAEL 3.4 mg/kg 体重/日であった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.034 mg/kg 体重/日と設定される。

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ のみであり、最も低い MIC₅₀ は *Escherichia coli* と *Lactobacilli* の 10 µg/mL であった。これに結腸内容物 150 mL、細菌が暴露される分画に 95%、ヒト体重に 60 kg を適用し、次の CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を

$$\text{ADI} (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\frac{10 \times 1^{*2}}{1^{*1}} \times 150}{0.95^{*3} \times 60} = \frac{25 \mu\text{g/kg 体重/日}}{(0.025 \text{ mg/kg 体重/日})}$$

*1 : 最も低い MIC₅₀ を採用したことから 1

*2 : *in vitro* から *in vivo* への補正に関するデータがないことから 1

*3 : 細菌が暴露される分画 95%。経口投与による生物学的利用率はわずかで正確な推定ができないため、保守的に考え 95% が吸収されないものとした。

と算出している。この CVMP 算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、JECFA の古い保守的な計算式を用いた場合と同様の値となっている。今後の評価で汎用されるであろう、現行の VICH ガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点においては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守的な EMEA と同様の値を採用しておくことが適当と考えられる。

毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

パロモマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

パロモマイシン 0.025 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU で牛、豚、家きん、兎に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない（平成 21 年 2 月現在）。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：パロモマイシン

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

パロモマイシンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EU の残留基準を参考に設定したところであるが、EU における本剤の承認状況、用法用量及び残留基準設定の根拠となる試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号（以下、告示第 370 号という。））第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 7 より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、告示第 370 号第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)

パロモマイシン（抗生物質）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.5		0.5
豚の筋肉		0.5		0.5
その他の陸棲哺乳類*1に属する動物の筋肉		0.5		0.5
牛の脂肪		0.5		0.5
豚の脂肪		0.5		0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.5		0.5
牛の肝臓		2		2
豚の肝臓		2		2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		2		2
牛の腎臓		2		2
豚の腎臓		2		2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		2		2
牛の食用部分*2		2		2
豚の食用部分		2		2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		2		2
鶏の筋肉		0.5		0.5
その他の家きん*3の筋肉		0.5		0.5
鶏の脂肪		0.5		0.5
その他の家きんの脂肪		0.5		0.5
鶏の肝臓		2		2
その他の家きんの肝臓		2		2
鶏の腎臓		2		2
その他の家きんの腎臓		2		2
鶏の食用部分		2		2
その他の家きんの食用部分		2		2
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.5		0.5
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.5		0.5
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.5		0.5
魚介類（その他の魚類*4に限る。）		0.5		0.5
魚介類（貝類に限る。）		0.5		0.5
魚介類（甲殻類に限る。）		0.5		0.5
その他の魚介類*5		0.5		0.5

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：食用部分は、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

*4：その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。

*5：その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

平成19年 1 月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 1 月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 2 月28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成19年 3 月13日	第70回動物用医薬品専門調査会
平成19年 4 月19日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 5 月31日	第192回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成20年10月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 3 月 6 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)